

# Chora z nawracającymi krwawieniami po zastosowaniu leków przeciwkrzepliowych w przebiegu niewykrytej hemofilii C

## A patient with undetected haemophilia C and recurrent bleedings during anticoagulant therapy

Magdalena Kaczmarek-Kowalska, Paweł Szczepaniec

Oddział Chorób Wewnętrznych, Pododdział Diabetologiczny — Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. M. Pirogowa w Łodzi

### Streszczenie

Hemofilia C jest rzadką osoczkową skazą krwotoczną polegającą na wrodzonym niedoborze czynnika XI. Intensywność krwawień w jej przebiegu zależy przede wszystkim od genotypu pacjenta, aktywności innych czynników kaskady krzepnięcia krwi oraz płytek krwi, a w mniejszym stopniu — od aktywności czynnika XI; stąd istnieje ryzyko ujawnienia się uprzednio bezobjawowej choroby po zastosowaniu leków przeciwkrzepliowych.

Niniejsza praca prezentuje przypadek chorej, u której wykryto hemofilię C podczas diagnostyki nawracających krwawień w czasie leczenia antagonistami witaminy K oraz rywaroksabanem.

**Słowa kluczowe:** hemofilia C, acenokumarol, czynnik XI, rywaroksaban, skaza krwotoczna

*J. Transf. Med. 2016; 9: 101–105*

### Summary

Haemophilia C is an uncommon bleeding disorder caused by XI factor deficiency. The bleeding intensity depends mainly on patient's genotype, other coagulation factors activity and platelets activity, less on XI factor activity so it is possible that asymptomatic illness reveals after anti-coagulant is administered.

The article describes a case of a patient with haemophilia C detected while she was being diagnosed due to recurrent bleedings during rivaroxaban and vitamin K antagonist therapy.

**Key words:** haemophilia C, acenocoumarol, XI factor, rivaroxaban, bleeding disorder

*J. Transf. Med. 2016; 9: 101–105*

## Wstęp

Hemofilia C jest rzadkim wrodzonym osoczym zaburzeniem krzepnięcia krwi, polegającym na wystąpieniu niedoboru czynnika XI (tzw. czynnik Rosenthala). Z reguły nie prowadzi do istotnych krwawień i bywa, że jest rozpoznawana przypadkowo w wieku dojrzałym, podczas zabiegu operacyjnego lub w trakcie porodu.

Praca prezentuje przypadek chorej, u której hemofilię C rozpoznano w 79. roku życia — podczas diagnostyki nawracających krwawień pojawiających się w czasie kolejnych prób leczenia doustnymi antykoagulantami.

## Opis przypadku

Pacjentka, lat 79, została przyjęta do oddziału chorób wewnętrznych w marcu 2013 roku z powodu krwimocz, objawów dysurycznych. W ciągu kilku poprzedzających lat była kilkakrotnie hospitalizowana z powodu przemijających napadów niedokrwienych i udarów niedokrwienych mózgu. W tym czasie obserwowano kilkakrotnie przemijający mikroskopowy krwinkomocz w badaniach ogólnych moczu, prawdopodobnie po cewnikowaniu pęcherza moczowego, z reguły towarzyszący leukocyturii.

Wywiad wykazał ponadto rozpoznane wiele lat wcześniej napadowe migotanie przedsionków, chorobę niedokrwinną serca, cukrzycę typu 2, przewlekłą chorobę nerek (III stadium) z filtracją kłębuszkową (GFR, *glomerular filtration rate*) — 46 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz okresowo nawracającą niedokrwistością. Ze względu na zespół otępienny nie był możliwy do zebrania wywiad dotyczący krwawień w przeszłości, a zwłaszcza dokładny wywiad położniczy. Wśród dzieci nie obserwowano zaburzeń krzepnięcia krwi, nie prowadzono też nigdy diagnostyki w kierunku występowania bezobjawowych skaz krwotocznych. Wiarygodnych informacji na temat rodzeństwa, rodziców i dziadków pacjentki nie udało się uzyskać.

Z zebranego wywiadu i dostarczonej dokumentacji medycznej wynikało, że początkowo włączono leczenie doustnym antagonistą witaminy K (acenokumarol). Lek odstawiono w listopadzie 2012 roku z powodu wysokich wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *International Normalized Ratio*) — do 11,22 — i utrzymującej się niedokrwistości z hemoglobina rzędu 10,4 g/dl, bez jawnego klinicznie krwawienia. Po czasie około 5 tygodni od odstawienia acenokumarolu (grudzień 2012 r.) pacjentce ponownie próbowano włączyć leczenie antagonistą witaminy K (warfa-

ryna). Terapię przerwano z powodu pogłębiającej się niedokrwistości (hemoglobina [Hb] spadła do 8,7 g/dl); INR również przekraczał znacznie wartości zalecane. Złe efekty leczenia tymi preparatami uznano za konsekwencję rozwijającego się u chorej otępienia naczyniopochodnego, prowadzącego do błędów w przyjmowaniu leków. Chorą, po wykonaniu gastroskopii i wykluczeniu krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, wypisano do domu z zaleceniem leczenia heparyną drobnocząsteczkową w dawce profilaktycznej. Wyznaczono termin kolonoskopii (luty 2013 r.), w której nie stwierdzono istotnych zmian w jelicie grubym mogących odpowiadać za anemizację. Włączono tym razem terapię inhibitorem czynnika Xa- rywaroksabanem (Xarelto) w dawce 20 mg (wartość Hb w chwili włączenia terapii — 11,1g/dl; czas kaolinowo-kefalinowy, czyli czas częściowo aktywowanej tromboplastyny [APTT, *activated partial thromboplastin time*] — 30,6 s; INR — 0,99). Po okresie około 1,5 miesiąca od rozpoczęcia terapii pacjentka po raz kolejny trafiła do szpitala z powodu krwawienia z dróg moczowych i objawów infekcji układu moczowego z towarzyszącym krwimoczem. Badania obrazowe nie uwidoczniły procesu nowotworowego układu moczowego; objawy dyzuryczne ustąpiły po zastosowanej antybiotykoterapii.

Odstawiono rywaroksaban, ale mimo upływu kilkunastu dni, w czasie których krwimocz ustąpił całkowicie, nie uzyskano normalizacji APTT, który wynosił 90,5 sekundy przy INR 0,99. Chora nie otrzymywała w tym czasie innych leków, które mogłyby wpływać na parametry hemostazy. Wykonano test korekcji osocza, w którym uzyskano normalizację APTT. Oznaczono poziom czynników krzepnięcia VIII, IX i XI; uzyskano wynik aktywności czynnika XI — 9,7 % (zakres wartości referencyjnych — 65–150), a pozostałych czynników — w granicach normy, co pozwoliło na rozpoznanie łagodnej postaci hemofilii C. Chorą wypisano do domu, kierując ją do dalszej opieki w poradni hematologicznej oraz urologicznej. Ze względu na powtarzające się powikłania i rozpoznanie osoczowej skazy krwotocznej zaprzestano prób stosowania doustnych leków przeciwkrzepowych, pozostawiając jedynie kwas acetylosalicylowy w dawce 75 mg/dobę. Do marca 2015 roku u chorej nie wystąpiły ani istotne krwawienia, ani też incydenty sercowo-naczyniowe. O dalszych losach pacjentki brak informacji.

## Dyskusja

Wśród pacjentów trafiających do oddziałów chorób wewnętrznych w Polsce z powodu różnorodnych krwawień stosunkowo niewielką, ale istotną część

stanowią chorzy z nierozpoznanymi wcześniej skazami krwotocznymi. Brak prawidłowego rozpoznania skutkuje wielokrotnymi hospitalizacjami, a w skrajnym przypadku może zagrozić życiu, zatem rzeczą bardzo ważną jest wykluczenie istnienia takich zaburzeń.

W ustaleniu przyczyny krwawienia, jeszcze przed wykonaniem badań laboratoryjnych, bardzo ważne są: wywiad rodzinny, płeć, wywiad w kierunku występowania obfitych miesiączek, przedłużających się krwawień po zabiegach operacyjnych, urazach, ekstrakcjach zębów, łatwego siniaczenia, wiek (młody sugeruje raczej pierwotne zaburzenie, chociaż wrodzona skaza krwotoczna może ujawnić się w każdym okresie życia — zarówno zaraz po urodzeniu, jak i w wieku starszym).

Samo badanie przedmiotowe chorego z objawami skazy krwotocznej może ułatwić postawienie rozpoznania. Liczne wybroczyny, siniaki wskazują raczej na skazę płytkowo-naczyniową; umiejscowienie wybroczyn na wyprostnych częściach kończyn — na plamicę Schonleina-Henocha; a teleangiektazje w okolicy czerwieni wargowej i na języku wysuwają podejrzenie choroby Rendu-Oslera-Webera. Na skazę płytkowo-naczyniową (skórno-śluzówkową, związaną z zaburzeniem pierwotnej hemostazy — dysfunkcją ściany naczynia, płytek krwi lub na niedobór czynnika von Willebranda) wskazują: liczne wybroczyny, tendencja do łatwego siniaczenia, krwawienia z nosa, dróg moczowych, przedłużające się obfite miesiączki, przedłużone krwawienie tuż po skaleczeniu, zabiegu operacyjnym lub ekstrakcji zęba (do 48 godz.). W przypadku skazy osoczowej rzadko pojawiają się wybroczyny, sińce czy krwawienia z nosa; najczęściej obserwuje się rozległe, głębokie wylewy dostawowe i domięśniowe oraz krwawienia po zabiegach operacyjnych i ekstrakcji zębów — często późne, bardzo obfite, trwające nawet kilkanaście dni i nieustępujące po zastosowaniu ucisku.

Niedobór jednego lub kilku czynników krzepnięcia może być całkowicie bezobjawowy, skąpoobjawowy lub prowadzący do jawnego, istotnego klinicznie krwawienia, zwłaszcza jeśli niedobór czynnika jest znaczny lub wystąpi sytuacja sprzyjająca ujawnieniu się wcześniej nierozpoznanej skazy (np. przy przyjmowaniu leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub antykoagulantów).

W diagnostyce skaz krwotocznych następnym krokiem po zebraniu wywiadu i zbadaniu chorego jest wykonanie testów przesiewowych hemostazy:

- liczby płytek krwi (prawidłowa wartość — 150–400 tys./ $\mu$ l);

- czasu krwawienia oznaczanego metodą Duke’a (norma —  $< 5$  min) lub metodą Ivy w modyfikacji Mielke (norma —  $< 8$  min); wydłużenie obserwuje się w małopłytkowości, chorobie von Willebranda, trombastenii Glazmanna, przy stosowaniu niektórych leków (np. kwasu acetylosalicylowego); obecnie to proste badanie jest jednak wykonywane sporadycznie;
- testu PFA-100 — oceniającego funkcje płytek krwi *in vitro*, bardziej czułego od czasu krwawienia i mogącego służyć do diagnostyki zaburzeń fazy wstępnej krzepnięcia (np. choroby von Willebranda, oceny dysfunkcji płytek u osób przyjmujących kwas acetylosalicylowy lub inne leki przeciwplatekcyjne); jego wadą jest stosunkowo mała dostępność;
- czasu APTT — jest on miarą sprawności wewnątrzpochodnego układu aktywacji protrombiny (cz. V, VIII–XII), zależy zatem od zawartości w osoczu powyższych czynników, a także protrombiny i fibrynogenu; wydłużenie APTT obserwuje się w hemofilii A, B, C, w chorobie von Willebranda, przy obecności inhibitora czynnika VIII, w leczeniu heparyną niefrakcjonowaną, w zespole wykrzepiania śródnaczyniowego, we wrodzonym lub nabytym niedoborze czynnika V, w afibrinogenemii (jest on możliwe także przy stosowaniu antagonistów witaminy K, przy niedoborze witaminy K i uszkodzeniu wątroby);
- czasu protrombinowego (PT, *prothrombin time*) — jest miarą aktywności zależnych od witaminy K osoczowych czynników II, VII, X (określanych jako kompleks protrombiny) oraz czynnika V i fibrynogenu; służy do oceny zewnątrzpochodnej drogi aktywacji trombiny (wynik pomiaru PT można wyrażać w sekundach; norma: 12–16 s, jako odsetek wartości prawidłowej — 70–130 % lub najczęściej jako INR — 0,85–1,15); wydłużenie PT obserwuje się w leczeniu doustnymi antykoagulantami, przy niedoborze witaminy K, w chorobach miększego wątroby, przy wrodzonym niedoborze czynników zespołu protrombiny (II, V, VII, X), w zespole rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego (DIC, *disseminated intravascular coagulation*), w afibrinogenemii i dysfibrinogenemii;
- czasu trombinowego (TT, *thrombin time*), czyli czasu krzepnięcia osocza po dodaniu trombiny w warunkach kontrolowanych (norma: 16–21 s) — informuje o jakości i ilości fibrynogenu; wydłużenie TT obserwuje się w hipofibryno-

genemii, dysfibrynogenemii, DIC, mocznicy, szpiczaku plazmocytozym, fibrynolizie, ciężkich chorobach wątroby;

- testu korekcji osocza (*mixing study*) — jest to proste, choć niestety rzadko wykonywane badanie, polegające na ponownym oznaczeniu APTT po zmieszaniu osocza pacjenta i zdrowego dawcy w stosunku 1:1; czas ulega korekcji, jeśli w osoczu pacjenta występuje niedobór czynnika krzepnięcia, natomiast nie zmienia się, jeśli występuje inhibitor; badanie jest przydatne w diagnostyce nabytej hemofilii A.

Opisana po raz pierwszy na początku lat 50. XX wieku hemofilia C jest rzadką wrodzoną osoczną szką krwotoczną polegającą na niedoborze czynnika XI kaskady krzepnięcia krwi (tzw. czynnik Rosenthala) [1]. W populacji ogólnej szacowana częstość występowania wynosi 1 na 100 tys.–1 mln. Obserwowana jest najczęściej w rodzinach Żydów aszkenazyjskich (pochodzących z Europy Środkowej i Wschodniej), gdzie częstość jej występowania szacuje się nawet na 8% [2]. Dziedziczenie jest najczęściej autosomalne recesywne, choć istnieją dane sugerujące, że część przypadków choroby podlega dziedziczeniu autosomalnemu dominującemu [2, 3]. Wyróżniono trzy charakterystyczne typy mutacji, z których typ I opisywano głównie u rodzin nieżydowskich, a typ II (E117X) i III (F283L) — u Żydów aszkenazyjskich [2, 4].

W badaniach laboratoryjnych uwagę zwraca wydłużenie APTT przy prawidłowym PT i TT. Test korekcji osocza powoduje skrócenie przedłużenia APTT o co najmniej 50%, co przesądza o braku w osoczu inhibitora czynników krzepnięcia i jest wskazaniem do oznaczenia aktywności czynników VIII, IX, XI. Rozpoznanie potwierdza obniżona aktywność czynnika XI (zaleca się dwukrotne wykonanie oznaczenia). Nasilenie skazy krwotocznej jest różne i nie do końca przewidywalne, gdyż jedynie częściowo zależy od aktywności czynnika XI. Szczególnie ciężko przebiega choroba u homozygot z mutacją typu II, gdzie w obrazie klinicznym występują trudne do opanowania krwawienia po urazach i zabiegach operacyjnych. U osób tych aktywność czynnika XI nie przekracza 1% [2, 4]. Sugeruje się, że spore znaczenie mogą mieć niedobór innych czynników krzepnięcia (głównie czynnika von Willebranda) lub defekty płytek krwi [5]. Krwawienia w hemofilii C występują głównie po urazach i zabiegach operacyjnych na tkankach bogatych w enzymy fibrynolityczne (np. przy usunięciu gruczołu krokowego), zabiegach w obrębie jamy ustnej, nosa i dróg rodnych. Obserwuje się także nasilone krwawienia z dróg rodnych u kobiet,

zwłaszcza podczas porodu [4, 6]. Czasem pacjenci zgłaszają również skłonność do siniaczenia, niewielkie krwawienia z nosa i krwimocz. Krwawienia spontaniczne i wylewy dostawowe są rzadkie [5]. W leczeniu krwotoków stosuje się koncentrat czynnika XI, a w przypadku jego niedostępności — osocze świeżo mrożone (FFP, *fresh frozen plasma*). Istnieją prace opisujące skuteczność desmopresyny [7], rekombinowanego czynnika VIIa [8] oraz stosowania podczas zabiegów stomatologicznych leków antyfibrynolitycznych [2, 4, 9].

U opisywanej pacjentki przebieg skazy krwotocznej był łagodny. Ze względu na zaburzenia poznawcze związane z wiekiem i przebytymi udarami mózgu wywiad dotyczący przebiegu porodów i krwawień miesięcznych był niemożliwy do zebrania, nie udało się również zebrać pełnego wywiadu rodzinnego. Najprawdopodobniej jednak pierwsze istotne krwawienia, prowadzące do anemizacji, ujawniły się dopiero po zastosowaniu antagonistów witaminy K i początkowo zostały uznane za objaw ich przedawkowania. Następnie powtórzyły się przy próbie zamienienia ich na rywaroksaban (inhibitor czynnika Xa). Być może pewien wpływ na ich wystąpienie miała wyższa niż zalecana dawka leku (u pacjentów z napadowym migotaniem przedsionków i GFR < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w profilaktyce udarów niedokrwienych mózgu zaleca się podawanie maks. 15 mg/d. rywaroksabanu). Pojawienie się krwawień dopiero po zastosowaniu innych leków wpływających na układ krzepnięcia może potwierdzać teorię o decydującym wpływie na występowanie krwotoków w hemofilii C innych składników tego układu niż czynnik XI. Szczęśliwie krwawienia nie wiązały się jednak z zagrożeniem życia chorej, choć wymusiły decyzję o zaprzestaniu leczenia przeciwkrzepliwego w związku z ryzykiem postępującej anemizacji oraz wystąpienia związanych z nią powikłań.

## Wnioski

Coraz szersze stosowanie leczenia przeciwkrzepliwego najprawdopodobniej doprowadzi do ujawniania się coraz większej liczby przypadków łagodnie przebiegających osoczkowych szak krwotocznych, w tym również hemofilii C. Wprawdzie obecnie na rynku farmaceutycznym nie ma substancji działających bezpośrednio na czynnik XI (prace nad takimi lekami są jednak prowadzone [10]), ale blokada któregośkolwiek z pozostałych elementów układu krzepnięcia może w tym przypadku doprowadzić do wystąpienia istotnego klinicznie krwawienia, zwłaszcza podczas zabiegu

operacyjnego lub porodu. Wspomniany przypadek sugeruje, że przed rozpoczęciem leczenia, a już na pewno w przypadku pojawienia się niejasnych nawracających krwawień lub niejasnej anemizacji, warto oznaczyć PT, APTT i TT oraz wykonać w razie potrzeby test PFA-100 lub test korekcji osocza. Wydłużenie któregoś z tych czasów, zwłaszcza utrzymujące się w kolejnych oznaczeniach, powinno stanowić wskazanie do poszukiwań niedoborów konkretnych czynników krzepnięcia. Stwierdzenie nieprawidłowości w tych badaniach powinno zmusić nas do ponownego rozważenia wskazań i przeciwwskazań do stosowania leczenia przeciwkrzepliowego, gdyż istnieje ryzyko ujawnienia się wcześniej bezobjawowej skazy krwotocznej, a co za tym idzie — wystąpienia istotnego klinicznie krwawienia lub anemizacji.

### **Piśmiennictwo**

1. Rosenthal R.L., Dreskin O.H., Rosenthal N. New hemophilia-like disease caused by deficiency of a third plasma thromboplastin factor. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1953; 82: 171–174.
2. Bolton-Maggs P.H.B. Factor XI deficiency and its management. *Treatment of hemophilia. World Federation of Hemophilia, Montreal* 2008; 16: 1–14.
3. Seligsohn U. Factor XI deficiency. *J. Thromb. Haemost.* 2009; 7 (supl. 1): 84–87.
4. Zawilska K., Chojnowski K., Klukowska A. i wsp. Polskie zalecenia postępowania w rzadkich niedoborach osoczowych czynników krzepnięcia. *Hematologia* 2011; 2: 303–310.
5. Bolton-Maggs P.H. Factor XI deficiency — resolving the enigma? *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2009: 97–105.
6. Myers B., Pavord S., Kean L., Hill M., Dolan G. Pregnancy outcome in Factor XI deficiency: incidence of miscarriage, antenatal and postnatal haemorrhage in 33 women with Factor XI deficiency. *BJOG* 2007; 114: 643–646.
7. Franchini M., Manzato F., Salvagno G.L. i wsp. The use of desmopressin in congenital factor XI deficiency: a systematic review. *Ann. Hematol.* 2009; 88: 931–935.
8. O'Connell N.M. Factor XI Deficiency. *Seminars in Hematology* 2004; 41 (supl. 1): 76–81.
9. Berliner S., Horowitz I., Martinowitz U. i wsp. Dental surgery in patients with severe factor XI deficiency without plasma replacement. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 1992; 3: 465–474.
10. Younis H.S., Crosby J., Huh J.I. i wsp. Antisense inhibition of coagulation factor XI prolongs APTT without increased bleeding risk in cynomolgus monkeys. *Blood* 2012 119: 2401–2408.